





EMULSIONES

Daniel Lui

Departamento Académico de Farmacotecnia y
Administración Farmacéutica (DAFAF)

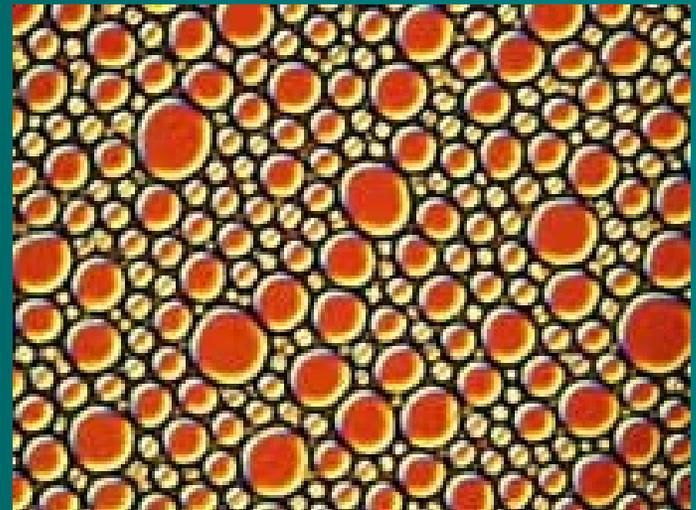
FARMACIA Y BIOQUIMICA

U.N.M.S.M.



EMULSIONES

GENERALIDADES

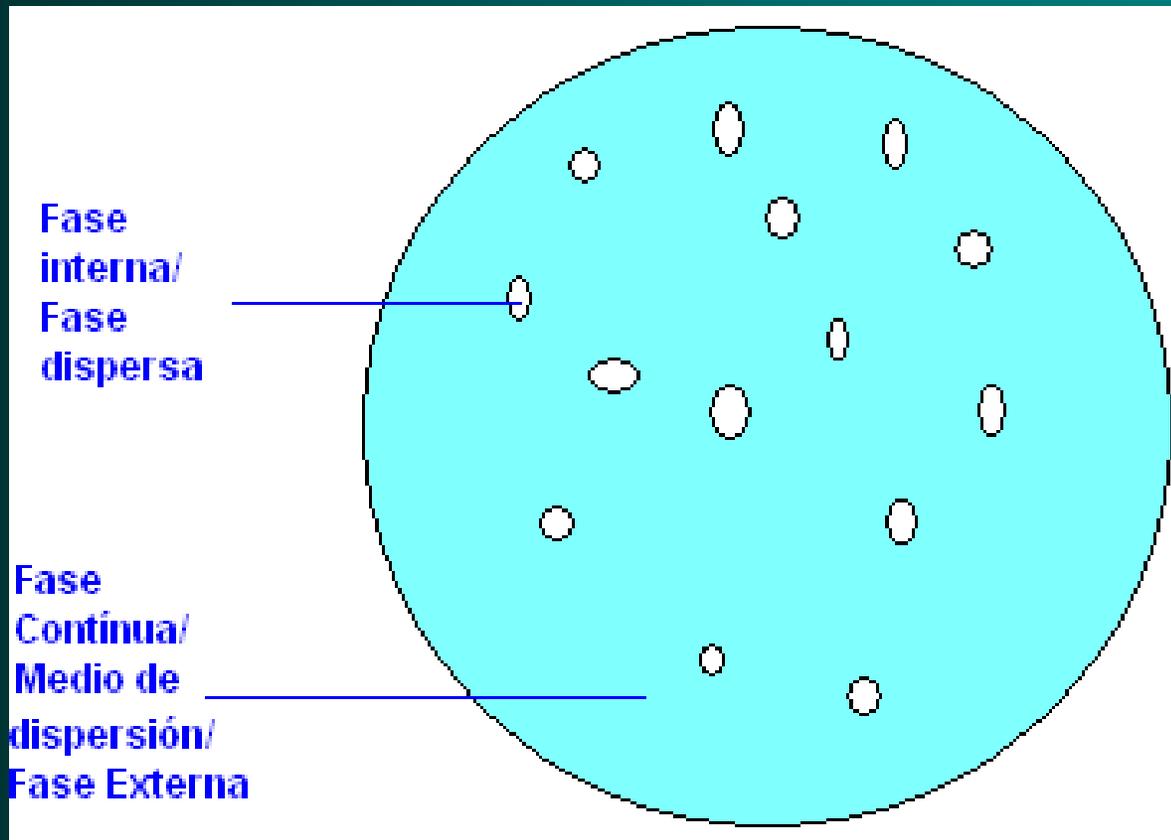




Definición

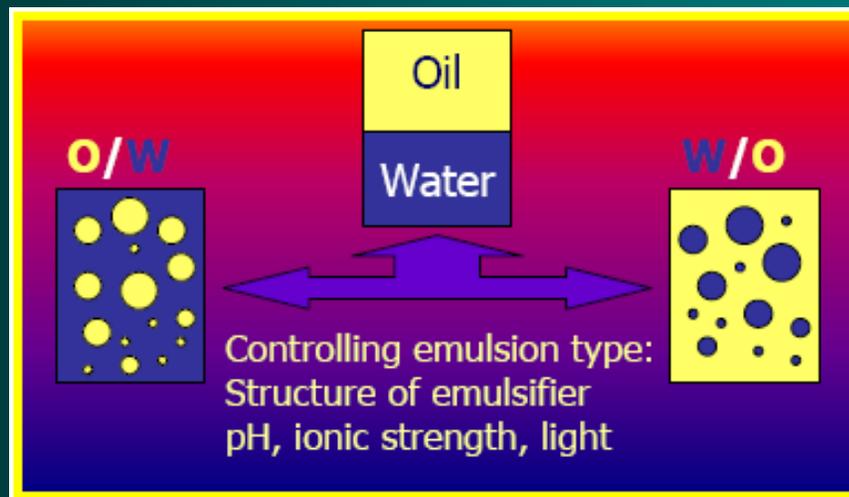
- Sistema heterogéneo constituido por dos líquidos inmiscibles, uno de los cuales está disperso en el seno del otro en forma de finas gotas o glóbulos.
 - La fase dispersa, discontinua o interna es el líquido dispersado en el líquido circundante que es la fase continua, externa o medio dispersante.
- 
- 

Definición



Tipos de Emulsión

- Emulsiones de aceite en agua O/W
- Emulsiones de agua en aceite W/O





Regla de Bancroft

- El líquido donde el emulsificante tiene mayor solubilidad forma la fase continua.
 - En general, las emulsiones del tipo O/W emplean emulsificantes que son mas solubles en agua que en aceite.
 - Las emulsiones del tipo W/O utilizan emulsificantes que son mas solubles en aceite que en agua.
- 

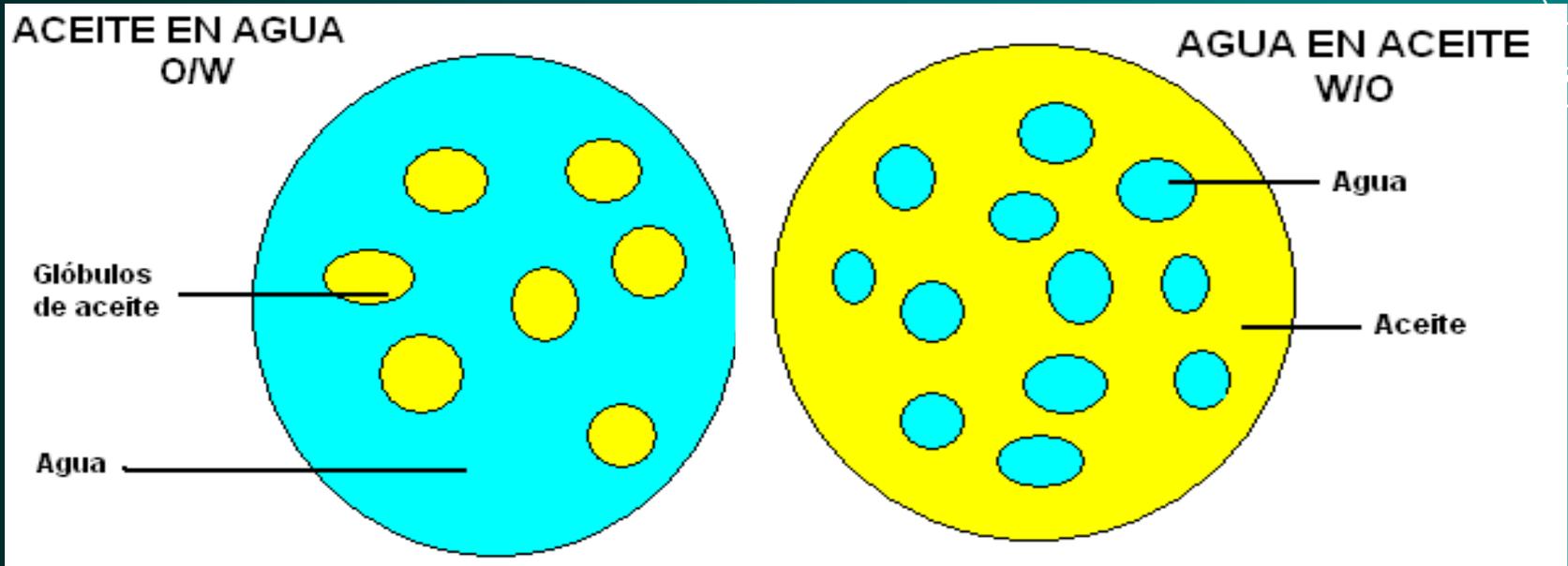
Diferencias entre emulsiones O/W y W/O

Emulsión Aceite en Agua O/W	Emulsión Agua en Aceite W/O
Agua es el medio de dispersión y el aceite es la fase dispersa	Aceite es el medio de dispersión y agua es la fase dispersa.
<u>Son no grasas</u> y se eliminan fácilmente de la piel	Son grasas y no se lavan con agua fácilmente
Se usan externamente para producir <u>efecto refrescante</u> , Ej. Crema Desvaneciente	Se usan externamente para <u>prevenir la evaporación de humedad</u> de la superficie de la piel, Ej. Cold cream.

Diferencias entre emulsiones O/W y W/O

Emulsión Aceite en Agua O/W	Emulsión Agua en Aceite W/O
Las SA solubles en <u>agua</u> se liberan más rápidamente de emulsiones O/W	Las SA solubles en <u>aceite</u> se liberan más rápidamente de emulsiones W/O
Se prefieren para formulaciones de <u>uso interno</u> porque el sabor amargo de las formulaciones puede enmascarse	Se prefieren para formulaciones de <u>uso externo</u> como cremas
Las emulsiones O/W <u>tienen conductividad positiva</u> porque el agua es la fase externa, que es buen conductor de electricidad.	Las emulsiones W/O <u>no tienen conductividad positiva</u> , porque el aceite es la fase externa, que es un pobre conductor de electricidad.

Diferencias entre emulsiones O/W y W/O





Agentes Emulsificantes

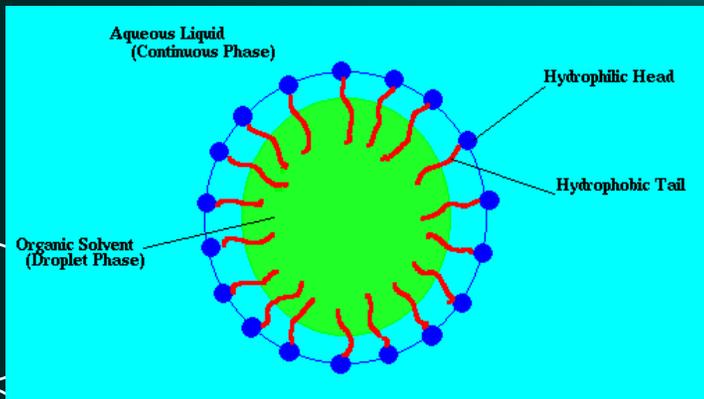
- Sustancias añadidas a una emulsión para prevenir la coalescencia de los glóbulos de la fase dispersa.
 - Se conocen como emulgentes o emulsificantes.
 - Actúan reduciendo la tensión interfacial entre las dos fases y formando una película interfacial estable.
- 
- 
- 

Agentes Emulsificantes

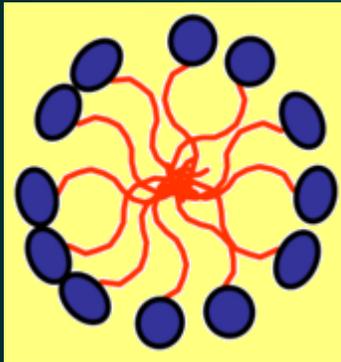
Acciones
principales

Reducen la tensión
interfacial entre las
fases

Forman una barrera
entre las fases



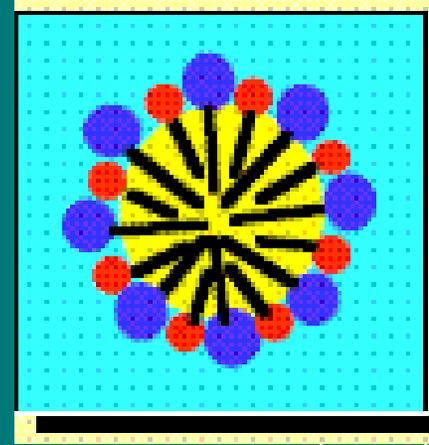
Acción de Emulsificantes



- promover la formación de una emulsión.
- facilitar su preparación
- formar glóbulos mas finos
- ayudar en la estabilidad al estado disperso

controlar el tipo de emulsión que se forma:
aceite en agua (O/W) o agua en aceite (W/O)

Agentes Emulsificantes



- La elección de un agente emulsificante juega un rol muy importante en la formulación de una emulsión estable.
- Ningún emulsificante sólo posee todas las propiedades requeridas para la formulación de una emulsión estable,
- Por lo tanto deben emplearse mezclas de agentes emulsificantes.



Selección de Agentes Emulsificantes

- Un emulsificante ideal posee las siguientes características:
 1. Será capaz de reducir la tensión interfacial entre dos líquidos inmiscibles.
 2. Debe ser física y químicamente estable, inerte y compatible con los otros componentes de la formulación.
 3. Debe ser compatible, no irritante, y no tóxico en las concentraciones usadas.
- 
- 
- 

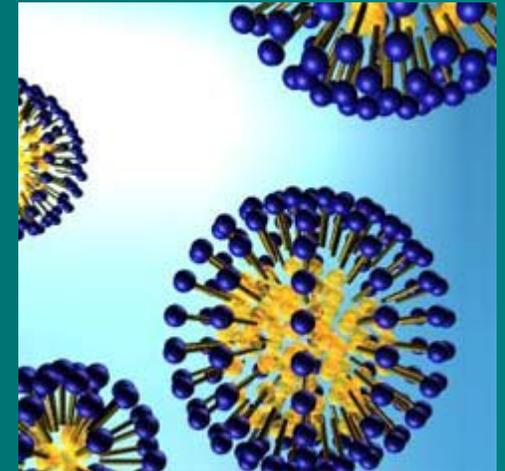


Selección de Agentes Emulsificantes

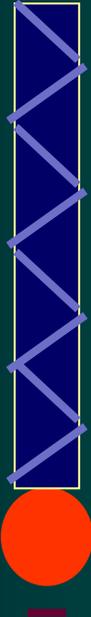
- 
4. Debe ser organolépticamente inerte, es decir, no debe impartir ningún color, olor o sabor a la preparación.
 5. Debe ser capaz de formar una película coherente alrededor de los glóbulos de la fase dispersa y evitará la coalescencia de los glóbulos de la fase dispersa.
 6. Debe producir y mantener la viscosidad requerida de la preparación.
- 

Clasificación de Agentes Emulsificantes

- Agentes emulsificantes naturales: de origen vegetal o animal.
- Sólidos finamente divididos
- Polisacáridos semisintéticos
- Tensioactivos aniónicos
- Tensioactivos catiónicos
- Tensioactivos no iónicos



Agentes Emulsificantes



FRACCION **L**IPOFILICA O HIDROFOBICA

Cadena hidrocarbonada
Tiene afinidad por el aceite
No tiene afinidad por el agua

FRACCION **H**IDROFILICA O LIPOFOBICA

Grupo polar
Fuerte afinidad por el agua
No tiene afinidad por el aceite



BALANCE HIDROFILICO- LIPOFILICO

- Es una expresión de atracción simultánea relativa de un emulsificante sobre el agua y el aceite.
 - Aproximación empírica para la elección de un emulsificante (Griffin, 1949)
- 



BALANCE HIDROFILICO-LIPOFILICO

- Es una medida relativa de la contribución de cada región de la molécula
 - Se mide en una escala arbitraria de 0 a 20
 - A valor más alto es un compuesto más hidrofílico y a valor más bajo es un compuesto más lipofílico
- 
- 
- 



BALANCE HIDROFILICO- LIPOFILICO

- Ventajas:
 - Excelente punto de inicio
 - Generalmente produce una emulsión bastante buena
 - Desventajas: Ignora la importancia de
 - Doble capa eléctrica
 - Efectos de temperatura de etoxilados
 - Alcoholes grasos
 - Ubicación del emulsificante
 - Porcentaje de emulsificante a usar
 - Relación de volumen de fases
 - Interacciones de los componentes
 - Cristales líquidos
- 
- 
- 

BALANCE HIDROFILICO LIPOFILICO

Estimación del HLB por la Solubilidad en Agua

Comportamiento al añadir Agua	Rango HLB
No dispersable en agua	1 – 4
Dispersión pobre	3 – 6
Dispersión lechosa después de agitación vigorosa	6 – 8
Dispersión lechos estable (parte superior casi translúcida)	8 – 10
Dispersión de translúcida a clara	10 – 13
Solución clara	13 +

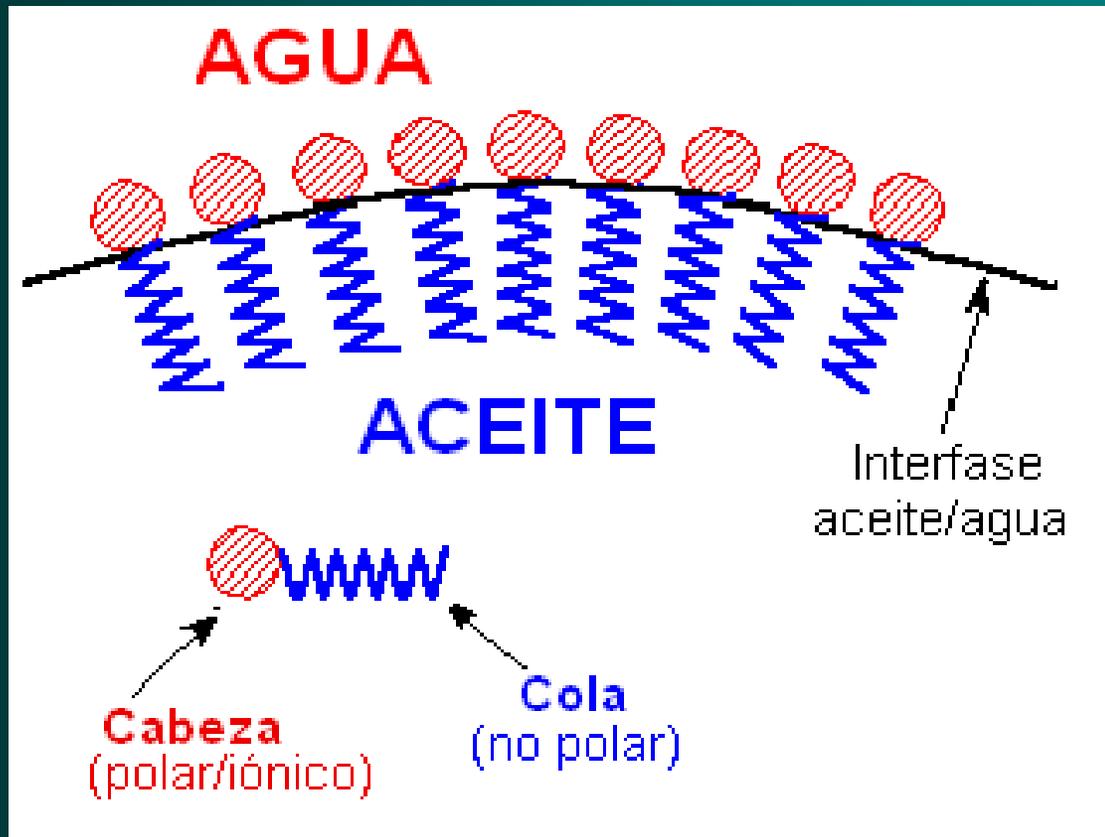


BALANCE HIDROFILICO LIPOFILICO

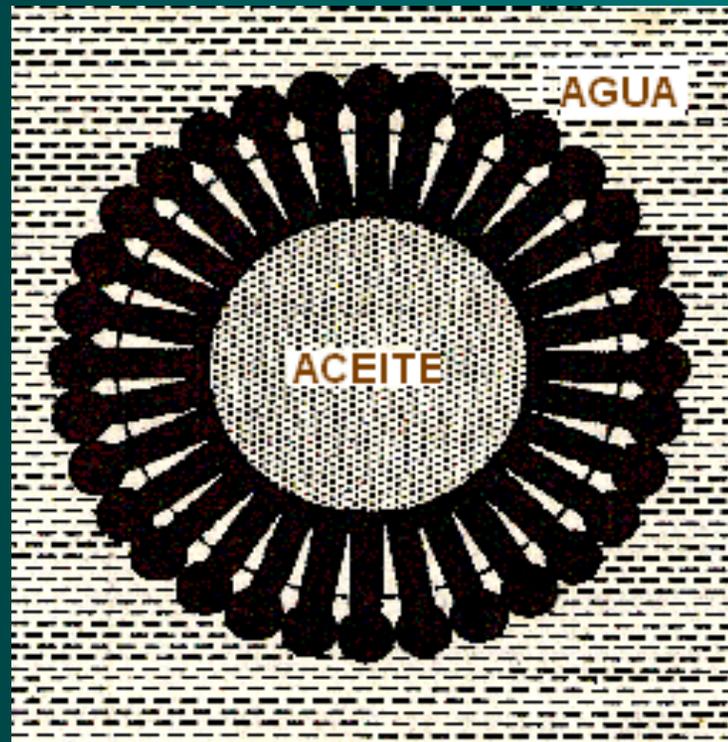
Valores HLB para varias aplicaciones de Emulsiones

Aplicación	Tipo de emulsión	Rango HLB
Crema, todo propósito	o/w	6 – 8
Crema antiperspirante	o/w	14 – 17
Cold cream	o/w	7 – 15
Crema, ác.esteárico	o/w	6 – 15
Cremas y lociones	w/o	4 – 6
Lociones	o/w	6 – 18
Aceite, perfume	o/w	9 – 16
Aceite, mineral	o/w	9 – 12
Aceite, vegetal	o/w	7 – 12
Aceite, vitamina	o/w	5 – 10
Bases de ungüentos:		
Absorción	w/o	2 – 4
Lavable	o/w	10 – 12
Ungüento, emoliente	o/w	8 – 14

INTERFASE

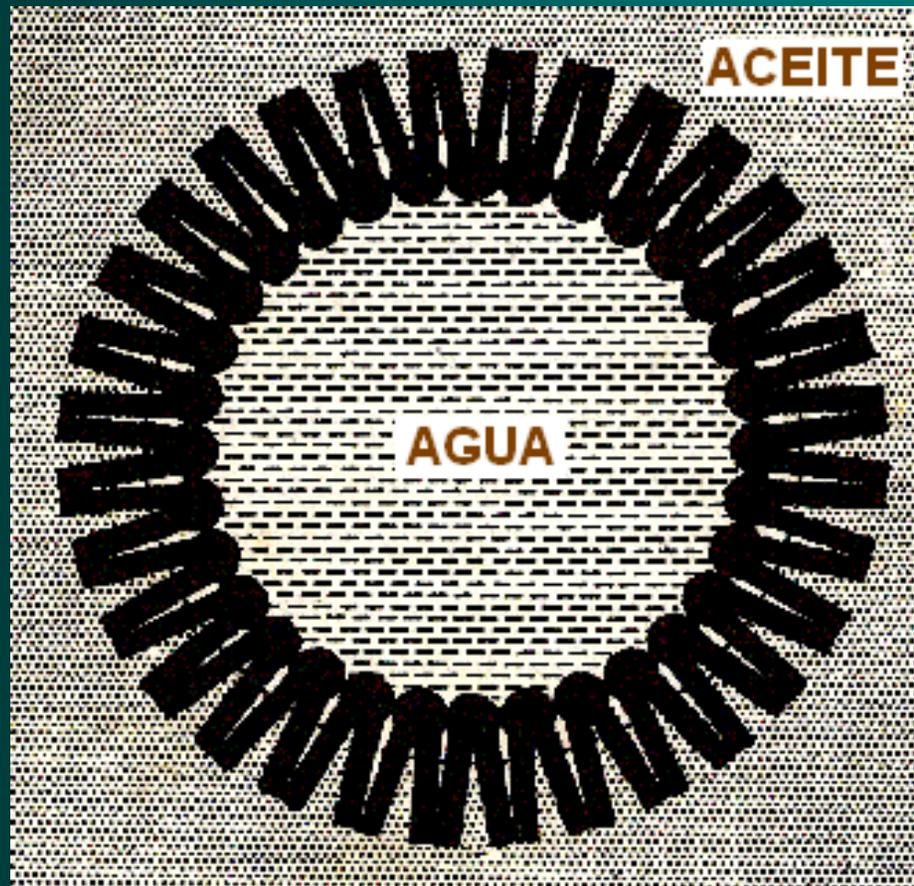


TEORIA DE CUÑAS ORIENTADAS



Schulman, J.H. y Cockbain, E.G., *Trans. Faraday Soc.* **36**, 651 (1940)

TEORIA DE CUÑAS ORIENTADAS



Schulman, J.H. y Cockbain, E.G., *Trans. Faraday Soc.* **36**, 631 (1940)



D.Lui dluiiy@hotmail.com



EMULSIONES

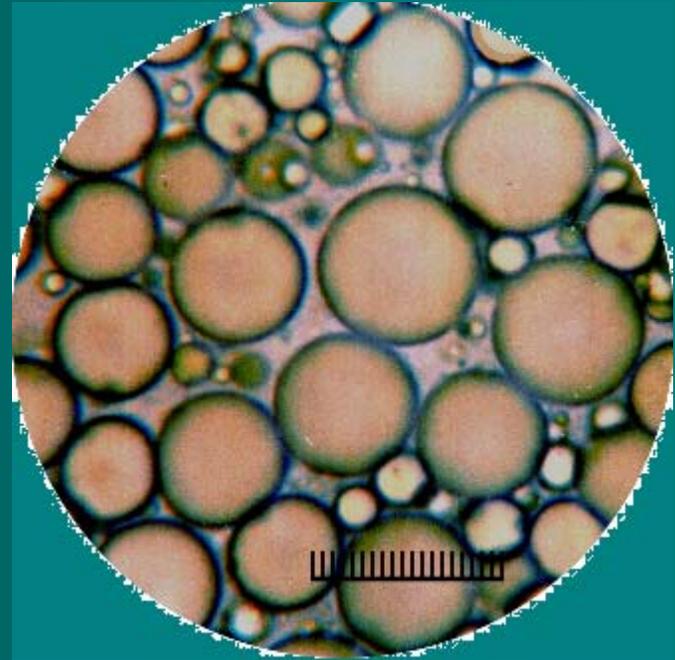
PREPARACION

D.Lui dluiiy@hotmail.com



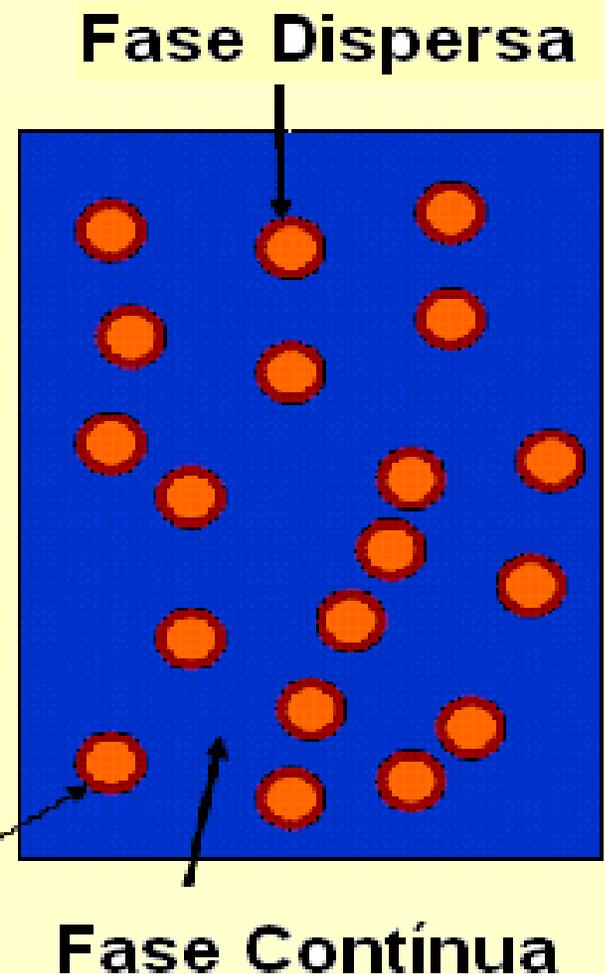
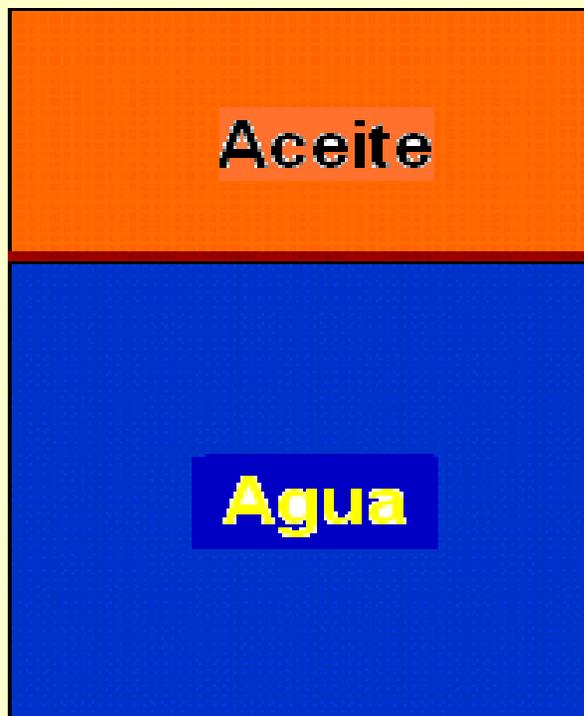
Preparación de emulsiones

- **COMPOSICIÓN:**
 - Sustancia activa
 - Fase Oleosa
 - Fase Acuosa
 - Emulsificante
- **OTROS:**
 - Agentes hidratantes
 - Conservadores
 - Esencias
 - Colorantes, etc.





FORMACION DE UNA EMULSION





Preparación de Emulsiones

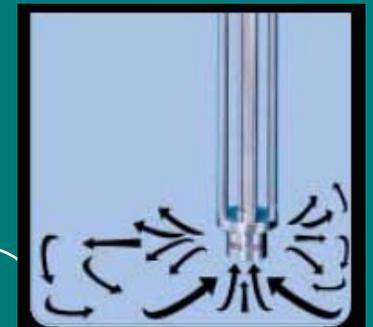


Agitadores



Homogenizador

Preparación de Emulsiones

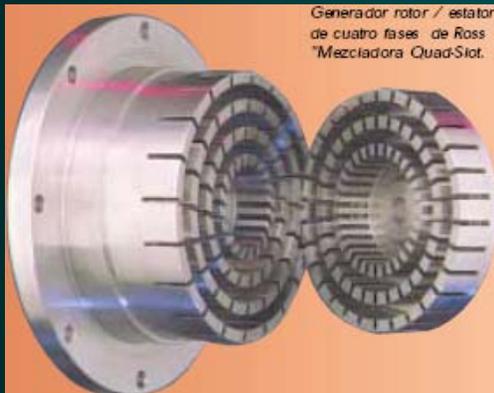
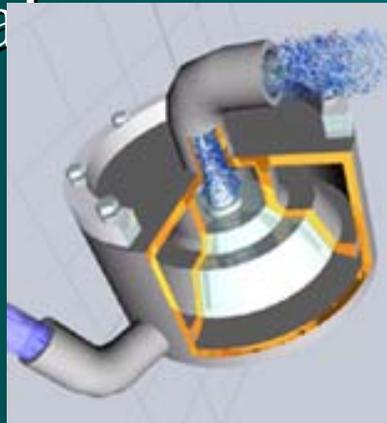
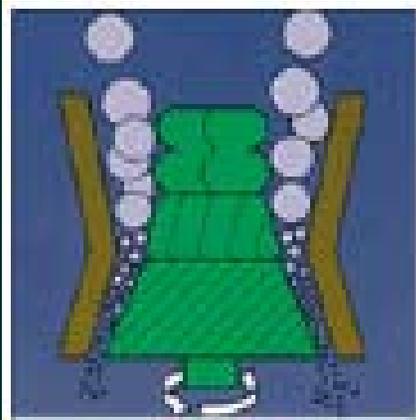


Preparación de Emulsiones



Preparación de Emulsiones

- Mezcladora tipo



Generador rotor / estator de cuatro fases de Ross "Mezcladora Quad-Slot."

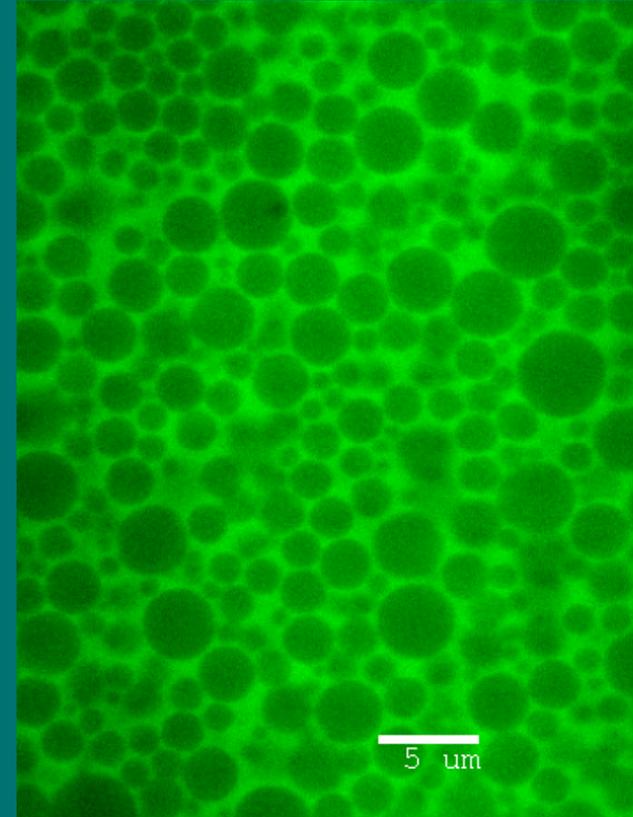


Preparación de Emulsiones

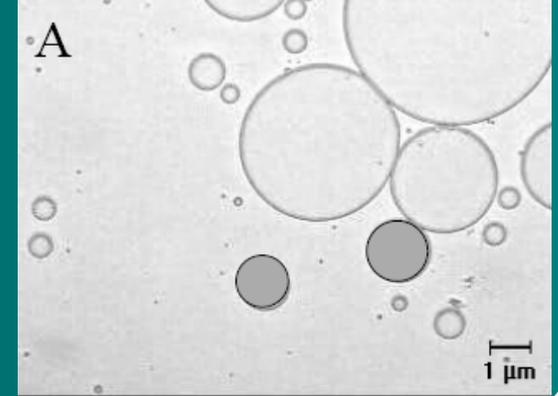


EMULSIONES

PROPIEDADES FISICAS

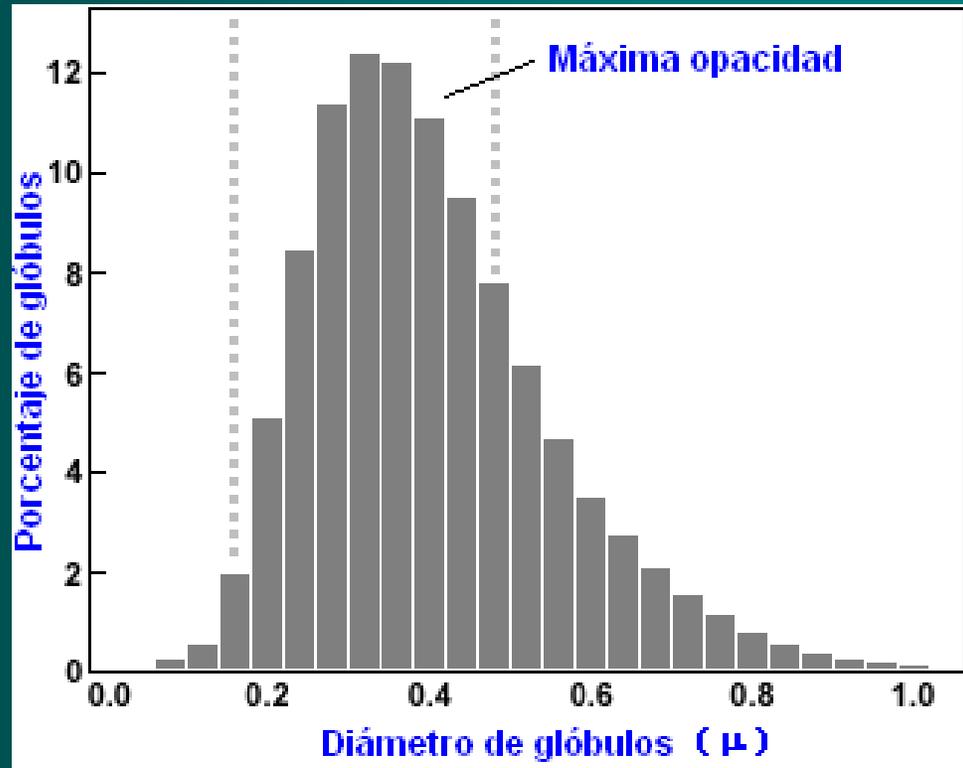
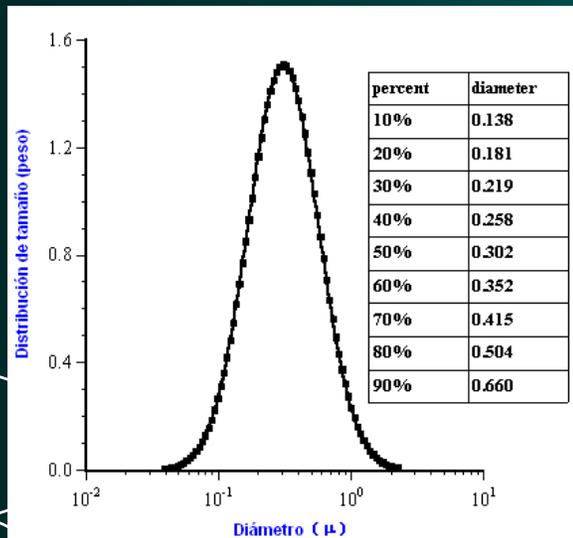


Tamaño de Glóbulos

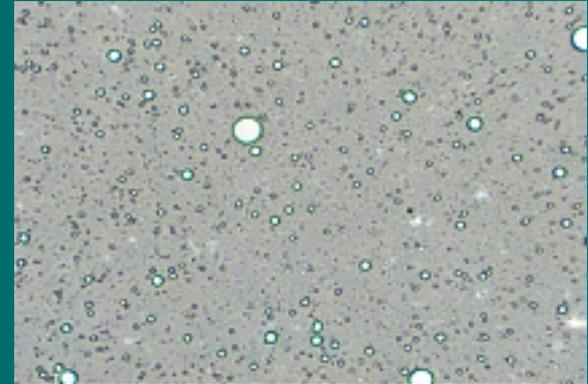


Tamaño de Glóbulos	Apariencia
Macro glóbulos	Dos fases diferenciables
Mayor de 1μ	Blanco lechoso
1μ a aprox 0.1μ	Blanco azulado
0.1μ m a 0.05μ	Gris semitransparente
0.05μ o menor	Transparente

Distribución Tamaño de Glóbulos



Concentración



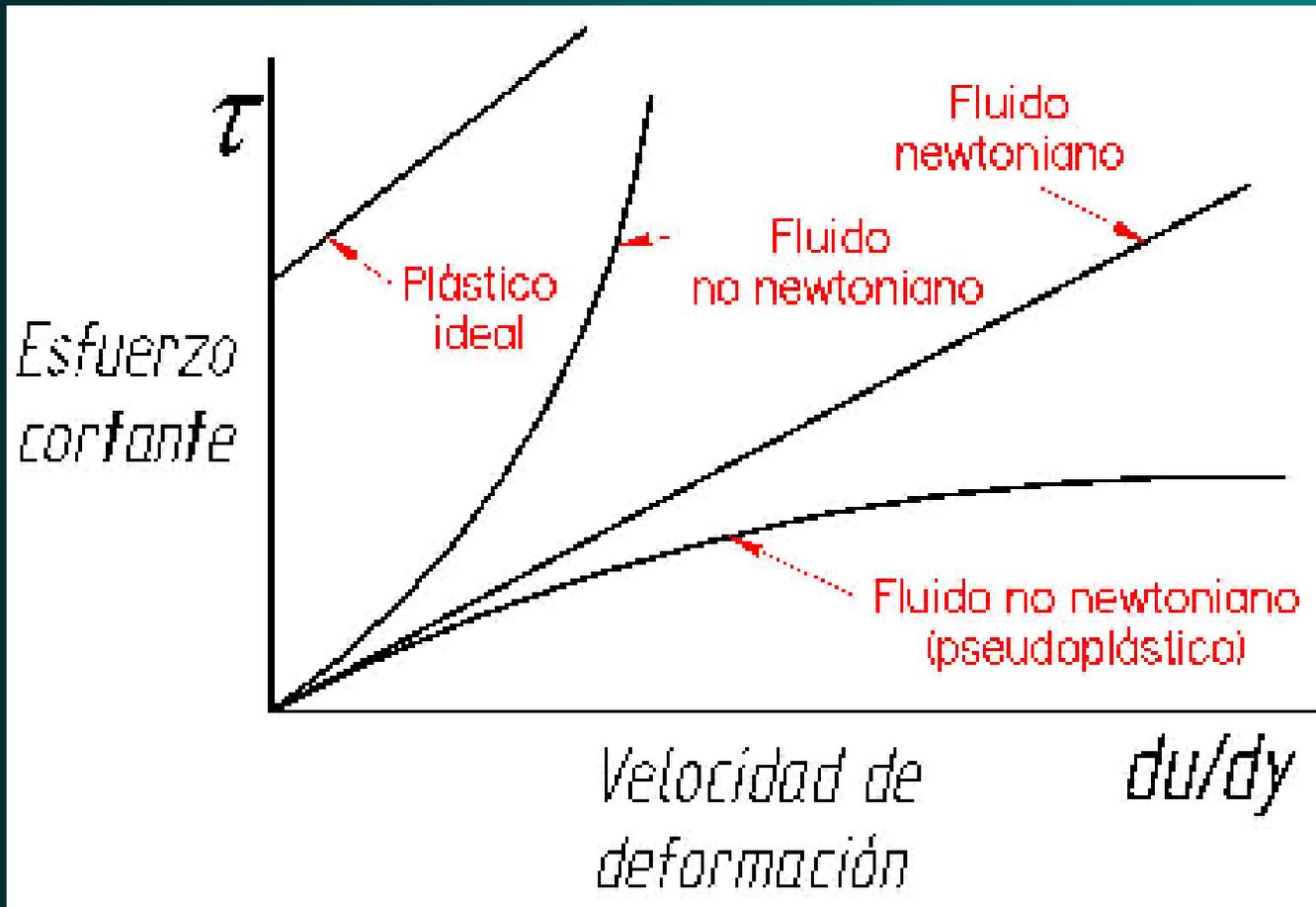
- Cantidad relativa de las fases que forman la emulsión.
- Concentración de agente emulsificante



Viscosidad

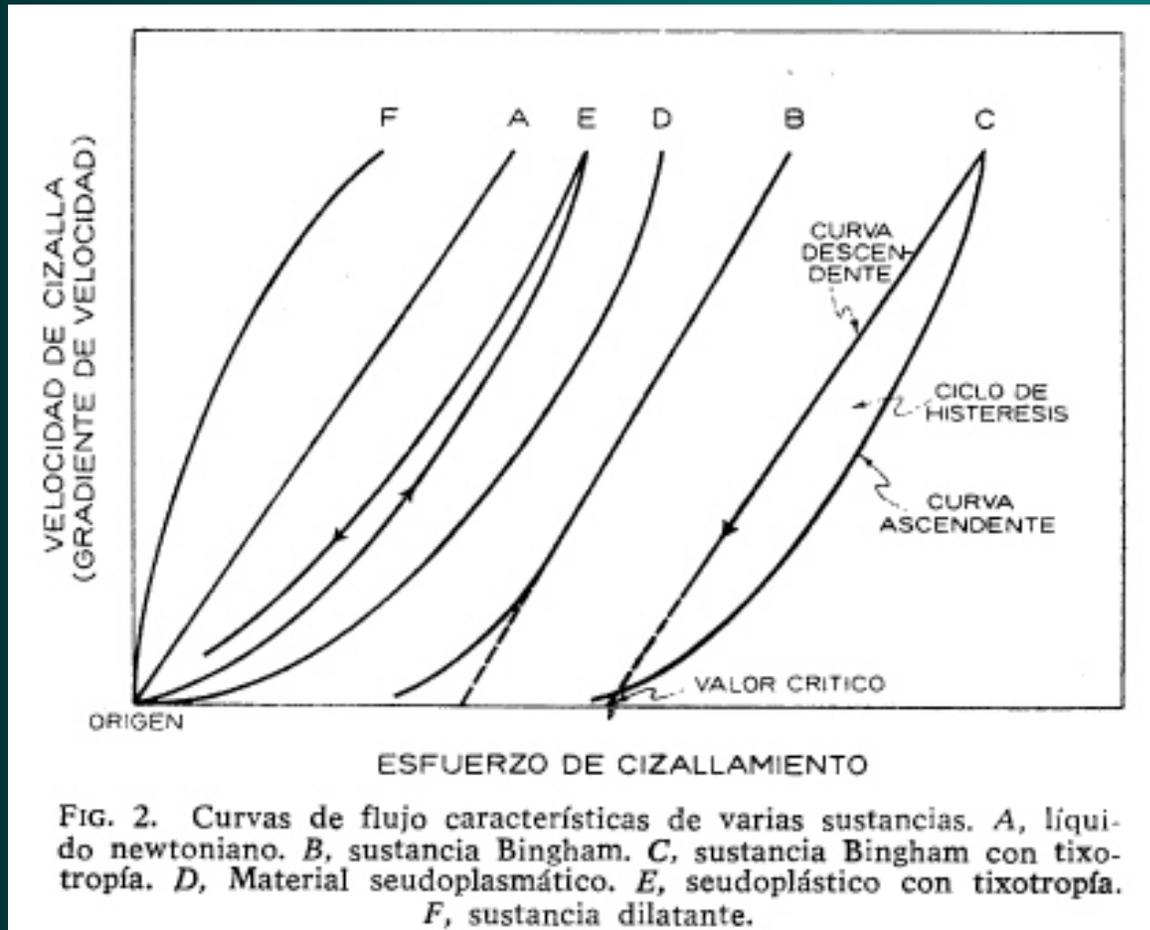
- Factores que afectan las propiedades reológicas de una emulsión:
 - Viscosidad de la fase externa
 - Concentración-volumen de fase interna
 - Viscosidad de la fase interna
 - Naturaleza del agente emulsificante y la película interfacial formada en la interfase
 - Efecto electroviscoso
 - Distribución de tamaño de glóbulos.
- 

Viscosidad



<http://www.inmecanica.com/fluidos/tipos.jpg>

Viscosidad

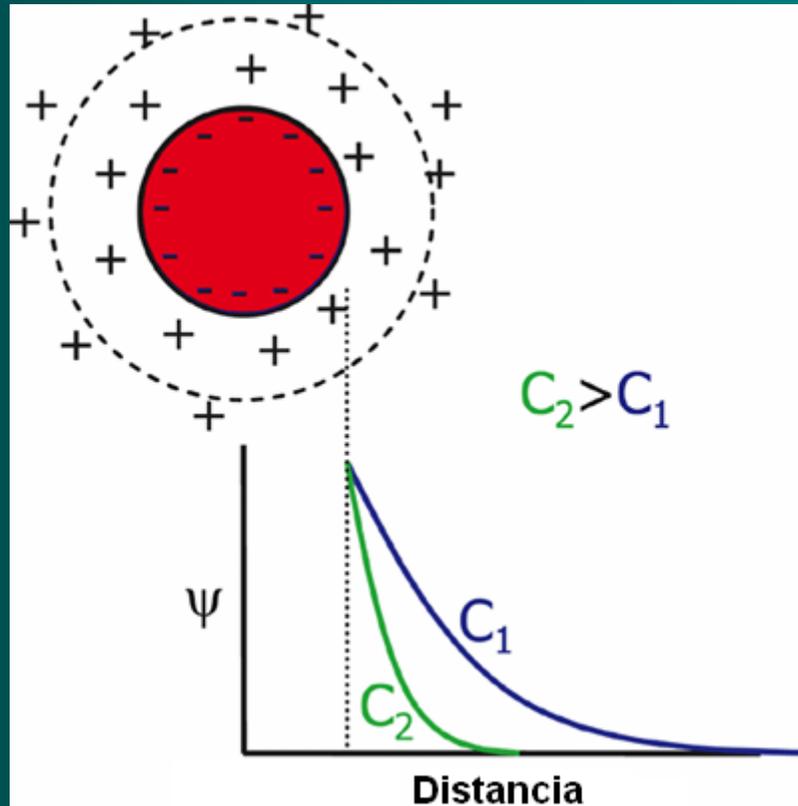
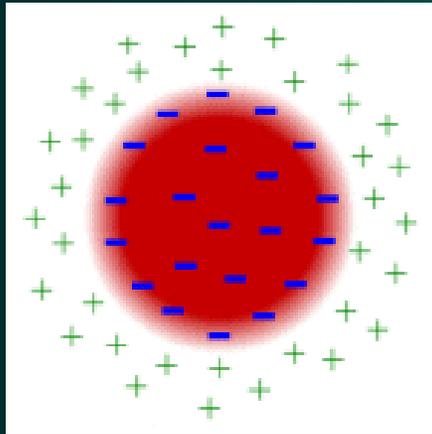




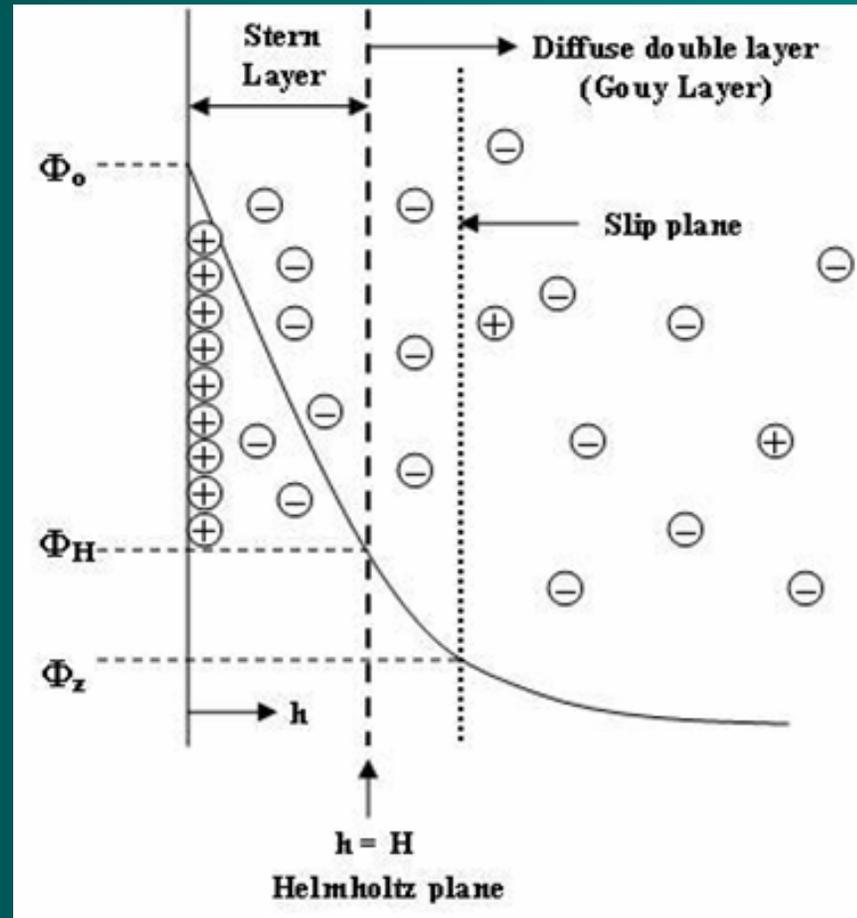
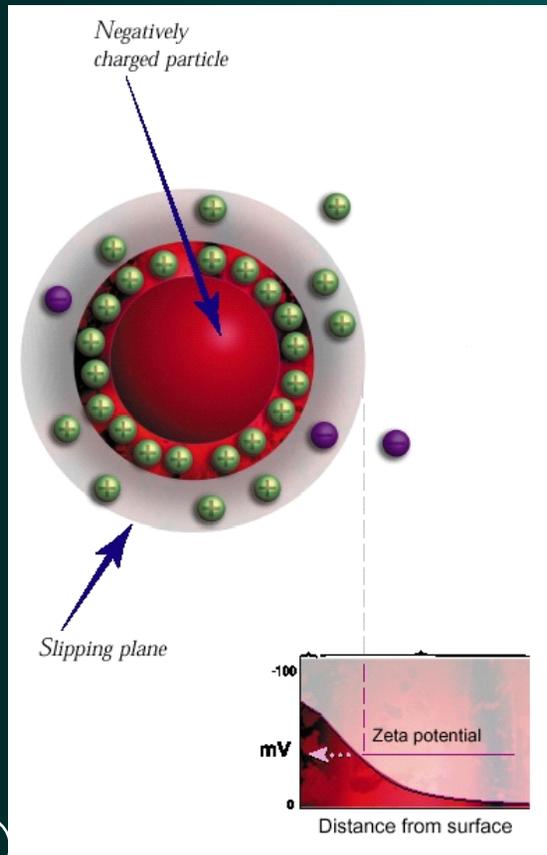
Propiedades Eléctricas

- Las superficies adquieren una carga eléctrica superficial cuando se ponen en contacto con un medio acuoso, siendo los mecanismos principales:
 - » Disolución de iones.
 - » Ionización
 - » Adsorción de iones
 - » Doble capa eléctrica
- 

DOBLE CAPA ELECTRICA

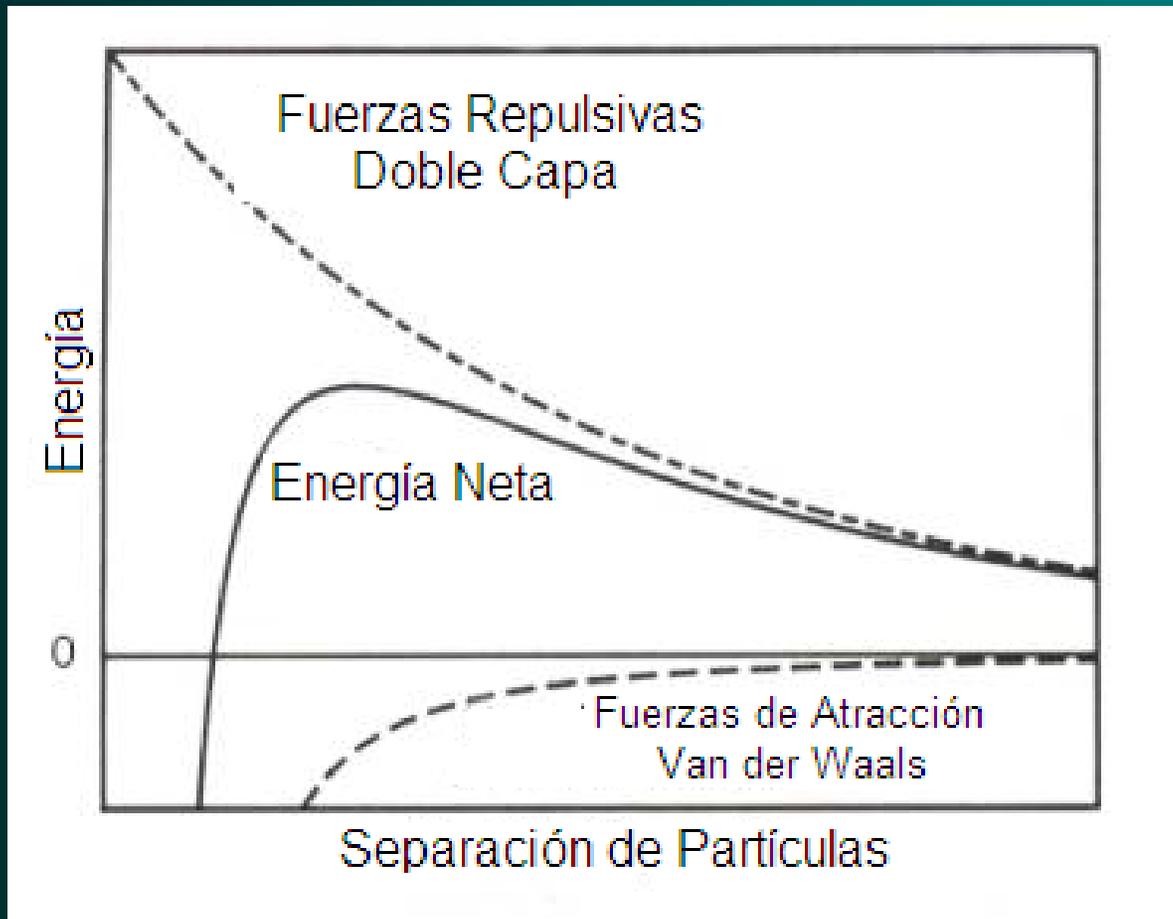


DOBLE CAPA ELECTRICA

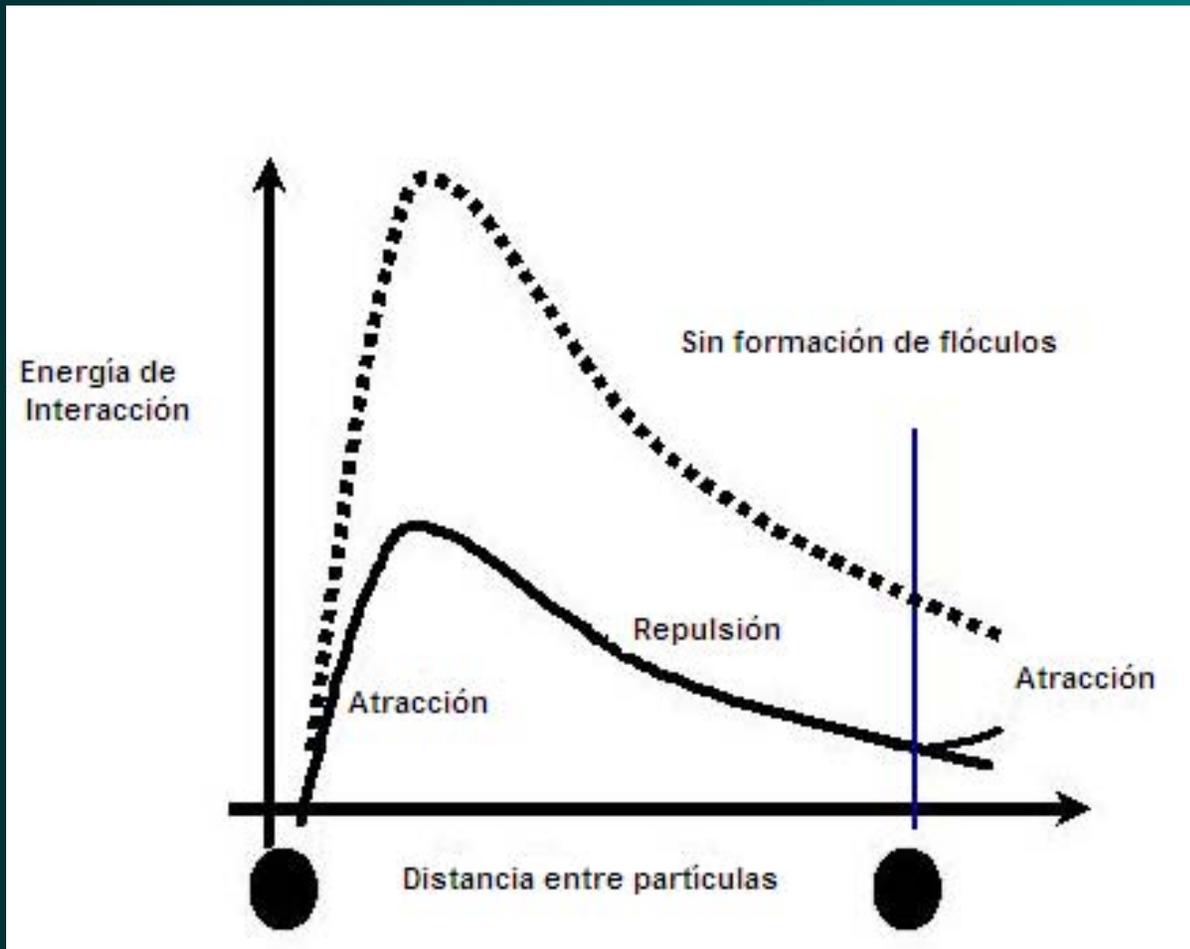


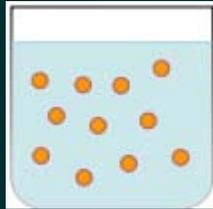
TEORIA DLVO

Teoría Derjaguin, Landau, Verwey y Overbeek, 1940



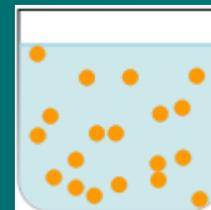
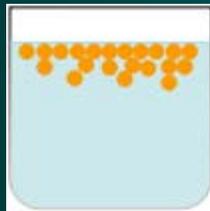
TEORIA DLVO





EMULSIONES

ESTABILIDAD





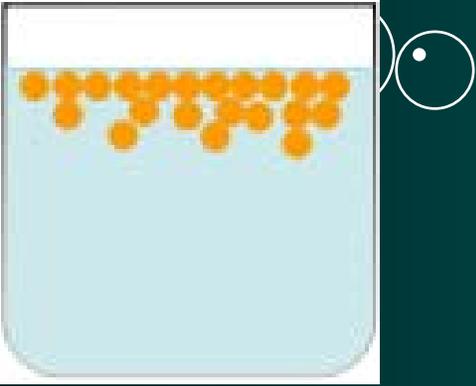
Definición

- Una emulsión estable mantiene el tamaño y número de glóbulos de fase dispersa por unidad de volumen de fase continua
(Garrett, E)
- 



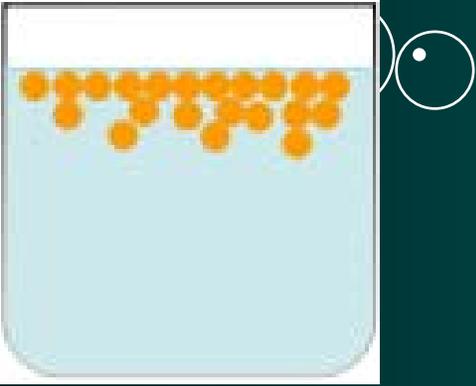
Inestabilidad en Emulsiones

- Una emulsión es una preparación termodinámicamente inestable, razón por la cual debe tenerse en cuenta la estabilidad química y física de la preparación para que permanezca intacta durante la vida útil.
 - No debe haber un cambio apreciable en el tamaño de partícula o distribución de tamaño de los glóbulos de la fase dispersa y los glóbulos de la fase dispersa deben permanecer uniformemente distribuidos en el sistema.
 - Las inestabilidades en la emulsión pueden agruparse como: Cremado, Floculación, Ruptura, Inversión de Fases y Engrosamiento de Glóbulos (Difusión molecular/ Ostwald ripening)
- 
- 



CREMADO

- Proceso causado por acción de la gravedad y forma una gradiente vertical de concentración de glóbulos sin variar su distribución de tamaño.
- Es un proceso reversible que pueden redistribuirse en el medio de dispersión por agitación



CREMADO

- Un aceite de baja viscosidad tiende a cremar más fácilmente que uno de alta viscosidad.
- Aumentando la viscosidad del medio disminuye la tendencia a cremar.
- Los factores que afectan el cremado se describen mejor por la Ley de Stokes.

CREMADO: Ley de Stokes

$$V = \frac{2r^2 (d_1 - d_2) g}{9\eta}$$

- donde V = velocidad de cremado
 - r = radio del glóbulo d_1 = densidad de la fase dispersa d_2 = densidad del medio dispersante g = constante gravitacional
- η = viscosidad del medio de dispersión



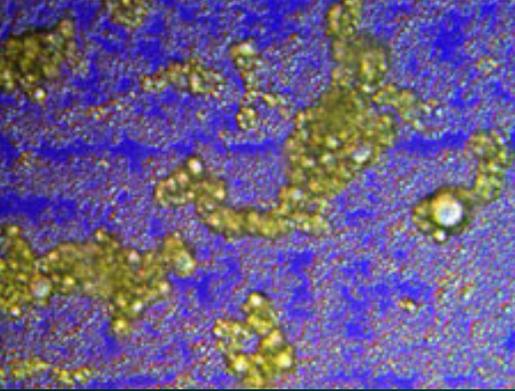
CREMADO

- Modos de reducir el Cremado:
 - **Reducción de Tamaño de Glóbulos:**
 - Según la Ley de Stokes, la velocidad de cremado es directamente proporcional al tamaño de glóbulos.
 - Cuanto mas grande sean los glóbulos, mayor será el Cremado.
 - Por lo tanto, para minimizar el cremado, el tamaño de glóbulos será reducido por homogenización.
- 



CREMADO

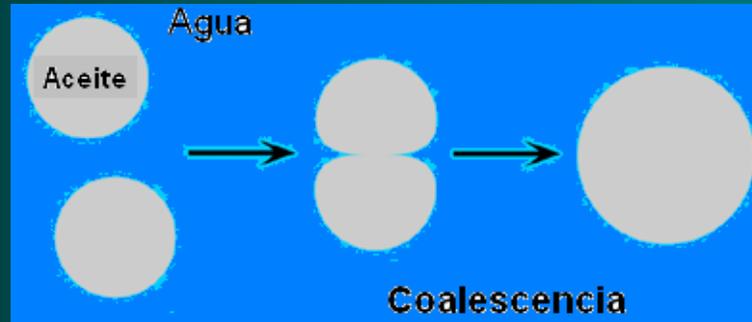
- **Aumentar la Viscosidad de la Fase Continua:**
 - La velocidad de Cremado es inversamente proporcional a la viscosidad de la fase continua, esto es, a mayor viscosidad de la fase continua, menor será el cremado.
 - Por lo tanto, para evitar el cremado en emulsiones, la viscosidad de la fase continua se incrementará añadiendo inductores de viscosidad apropiados como goma arábica, tragacanto, etc
- 



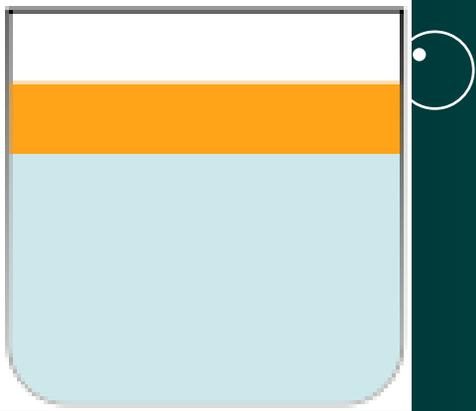
FLOCULACION

- Adhesión de los glóbulos sin fusionarse, pero sin variación en la distribución del tamaño de los glóbulos.
- El proceso está controlado por un equilibrio global entre las fuerzas de atracción electrostáticas de Van der Waals y repulsivas de tipo estéricas y de hidratación.

COALESCENCIA



- Es la fusión de glóbulos para formar unos mas grandes con eliminación de parte de la interfase líquido/líquido.
- Este cambio irreversible requiere un aporte extra de energía para restablecer la distribución de tamaño de glóbulos original.

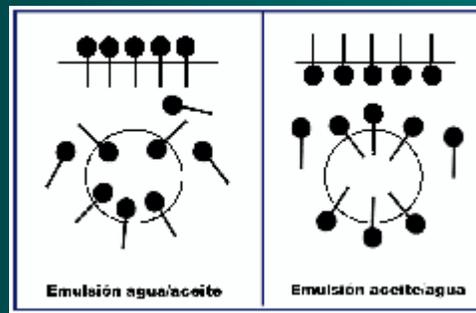


RUPTURA

- Ocasionalmente, ocurre que una emulsión se rompe durante la preparación, esto es, la emulsión primaria no se vuelve blanca sino adquiere una apariencia translúcida.
- En este caso, es imposible diluir el núcleo de la emulsión con agua y el aceite de la emulsión se separa.
- La ruptura de una emulsión puede deberse a la adición de un agente emulsificante incompatible, descomposición química o microbiológica del emulsificante, adición de electrolitos, exposición a temperatura elevada o reducida o cambio en pH.

INVERSION DE FASES

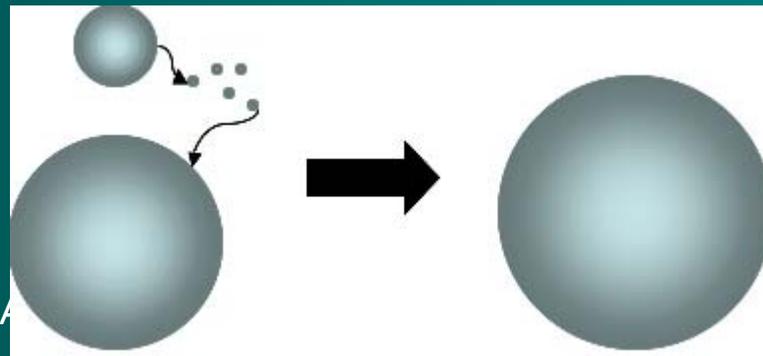
- En la Inversión de fases una emulsión del tipo O/W cambia al tipo W/O y viceversa.
- Puede ocurrir por adición de un electrolito, o cambiando la proporción del volumen de fases o por cambio de temperatura.
- La inversión de fases puede minimizarse usando el agente emulsificante apropiado, manteniendo la concentración de fase dispersa entre 30 a 60% y almacenando la emulsión en un lugar fresco.



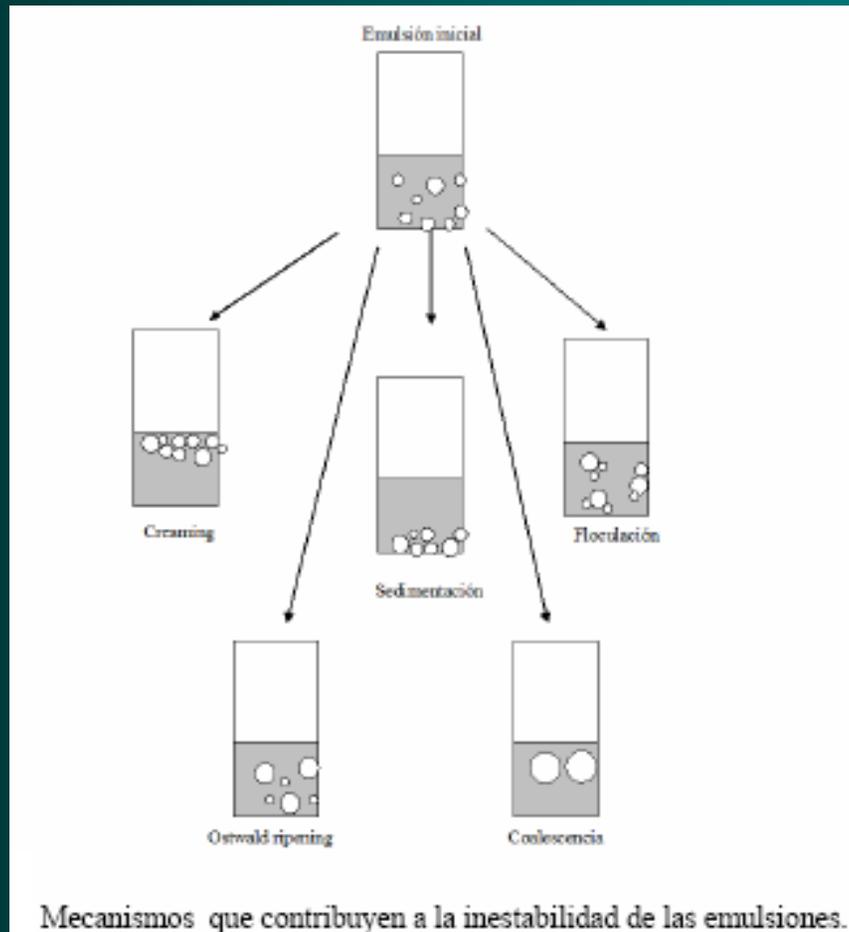


Engrosamiento de glóbulos (Difusión molecular / Ostwald ripening)

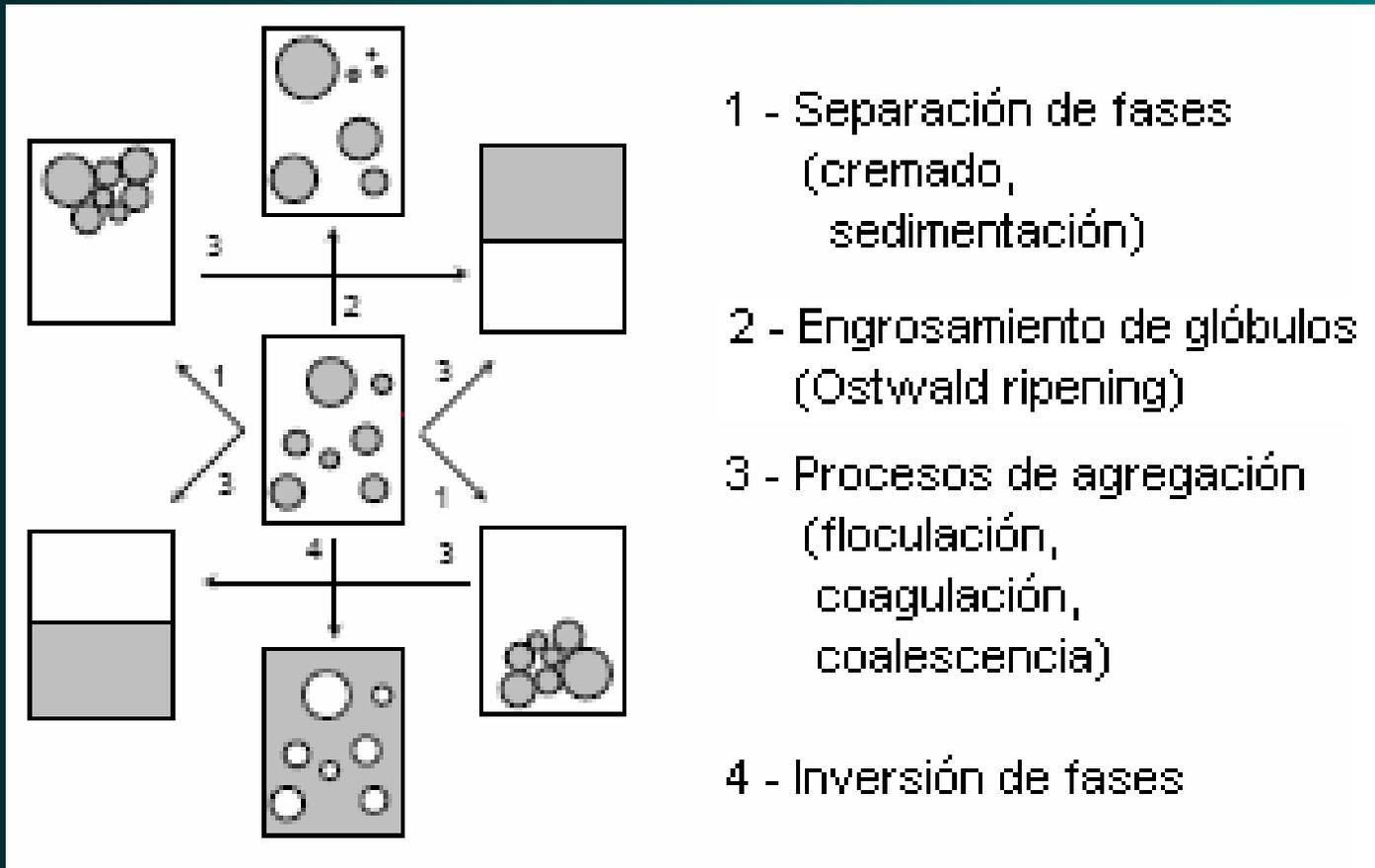
- Es el crecimiento de los glóbulos mas grandes a costa de las mas pequeñas, hasta que estas últimas desaparecen.
- Este proceso ocurre a una velocidad que es función de la solubilidad de la fase dispersa en la fase continua y se debe a que la presión interna de las gotas (presión de Laplace) es mayor en las gotas mas pequeñas.



Inestabilidad de Emulsiones



Inestabilidad de Emulsiones



1 - Separación de fases
(cremado,
sedimentación)

2 - Engrosamiento de glóbulos
(Ostwald ripening)

3 - Procesos de agregación
(floculación,
coagulación,
coalescencia)

4 - Inversión de fases



Aspectos a considerar durante la formulación de Emulsiones

- Estabilidad del componente activo
 - Estabilidad de los excipientes
 - Apariencia Visual
 - Color
 - Olor (desarrollo de olor picante / pérdida de fragancia)
 - Viscosidad
 - Pérdida de agua y otros componentes volátiles.
 - Concentración del emulsificante.
 - Orden de adición de los componentes
 - Distribución de tamaño de partícula de la fase dispersa
 - pH
 - Temperatura de emulsificación
 - Tipo de equipo
 - Método y velocidad de enfriamiento
 - Textura (sensación después de aplicarse (Consistencia, Grasa, pegajosidad, esparcibilidad, suavidad)
 - Contaminación microbiana / esterilidad (en recipiente cerrado y bajo condiciones de uso)
 - Liberación/biodisponibilidad (absorción percutánea)
 - Distribución de fases, Inversión de fases, fluidez
- 



Pruebas de Estabilidad

- La estabilidad es un parámetro importante para el formulador.
 - Las pruebas de estabilidad comprenden la determinación de la estabilidad de la SA así como las condiciones de almacenamiento prolongado, condiciones de almacenamiento acelerado, condiciones en ciclos de calor-frío.
- 
- 

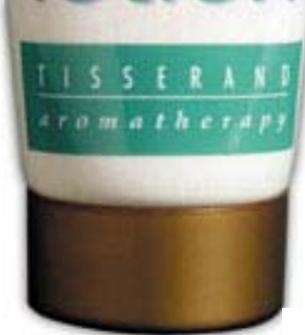


Pruebas de Estabilidad

- Las condiciones forzadas (stress) que se aplican para acelerar la inestabilidad de emulsiones incluyen:
 - Fuerza centrífuga, fuerza agitacional, temperatura y envejecimiento.
 - Separación de fases
 - Viscosidad.
 - Propiedades electroforéticas.
 - Tamaño de partícula y Cantidad
- 

Referencias

- ❑ AULTON, M.E., Pharmaceuticals: The Science of Dosage Forms Design, 2004 Churchill Livingstone, p.70 y sig.
- ❑ <http://www.pharmpedia.com/Emulsion>
- ❑ http://www.mpikg.mpg.de/kc/scripts/Micelles_and_Emulsions_Tauer_WS_2005_06/Emulsions_-1.pdf





FIN